·论著·

黄体生成素/促卵泡生成素对快进展型中枢性性早熟的预测价值研究

袁淑娴，林一凡，赵艺璇，魏怡，鲁帅，卫海燕*

450018 河南省郑州市，郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科
*通信作者：卫海燕，主任医师；E-mail：haiyanwei2009@163.com

【摘要】**背景** 中枢性性早熟（CPP）是儿童内分泌常见疾病，近年来呈逐年增加趋势，依据青春期发育进程可分为快进展型中枢性性早熟（RP-CPP）和缓慢进展型中枢性性早熟（SP-CPP）。RP-CPP 具有极大危害，其与 SP-CPP 在早期临床鉴别中存在困难，主要依靠随访中青春期发育进程及骨龄进展情况进行判断，目前缺乏有效的实验室检查指标来预测 RP-CPP。**目的** 探讨促黄体生成素（LH）/促卵泡生成素（FSH）比值对 RP-CPP 的预测价值。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 5 月于郑州大学附属儿童医院收治的 4~10 岁 CPP 女童（n=380 例），依据青春期发育进程等指标分为 RP-CPP 组（n=130 例）及 SP-CPP 组（n=250 例），对两组间的临床特征进行对比分析，进行 RP-CPP 影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析，并绘制 LH/FSH 比值对 RP-CPP 预测价值的 ROC 曲线。**结果** RP-CPP 组女童的身高、体质量、BMI、IGF-1、骨龄与实际年龄差值、双侧卵巢体积、LH 基础值、雌二醇水平、LH 基础值/FSH 基础值、LH 峰值/FSH 峰值均大于 SP-CPP 组（P<0.05）。多因素 Logistic 回归分析，结果显示，LH 基础值［OR=0.882，95%CI（0.686~0.986），P=0.035］及 LH 峰值/FSH 峰值［OR=0.492，95%CI（0.336~0.723），P<0.001］是 CPP 患者进展为 RP-CPP 的影响因素。LH 基础值/FSH 基础值、LH 峰值/FSH 峰值均与身高、IGF-1、LH 基础值、雌二醇水平、LH 峰值、卵巢容积及骨龄呈正相关（P<0.05）。ROC 曲线显示 LH 基础值/FSH 基础值、LH 峰值/FSH 峰值较其他指标对 RP-CPP 的预测价值更高，LH 基础值/FSH 基础值为 0.63 时，约登指数最大为 0.258（灵敏度为 43.1%，特异度为 82.7%，AUC=0.644），LH 峰值/FSH 峰值为 1.39 时，约登指数最大为 0.276（灵敏度为 74.6%，特异度 53.0%，AUC=0.655），二者联合的预测模型优于单一指标预测模型（AUC=0.668）。对未进行临床干预患儿随访 6 个月后的基础促性腺激素水平进行分析，随访 6 个月后 RP-CPP 组的身高增长、ΔLH、ΔFSH、骨龄增长及卵巢容积增长均多于 SP-CPP 组（P<0.05）。**结论** LH 基础值/FSH 基础值及 LH 峰值/FSH 峰值是 RP-CPP 的早期预测指标，当 LH/FSH 基础值≥ 0.63 或 LH 峰值/FSH 峰值≥ 1.39 时，需考虑 RP-CPP 的可能性，并且二者联合的预测价值优于单一指标，可作为临床应用促性腺激素释放激素类似物治疗的辅助参考指标。

【关键词】 中枢性性早熟；促卵泡激素；黄体生成素；青春期发育；女童；病例对照研究
【中图分类号】 R 742.89 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0885

Diagnostic Value of LH/FSH Ratio in Rapidly Progressing Central Precocious Puberty Girls

*YUAN Shuxian，LIN Yifan，ZHAO Yixuan，WEI Yi，LU Shuai，WEI Haiyan**

Department of Endocrinology and Metabolism，Zhengzhou Children's Hospital，Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University，Zhengzhou 450000，China

Corresponding author：WEI Haiyan，Chief physician；E-mail：haiyanwei2009@163.com

【Abstract】 **Background** Central precocious puberty（CPP） is a common endocrine disease in children，which shows an increasing trend year by year in recent years. It can be divided into fast-progressing central precocious puberty（RP-CPP） and slow-progressing central precocious puberty（SP-CPP） through pubertal development. RP-CPP has great harm，but it is

基金项目：河南省科技局项目（212102310438；232102310088）；国家科技部项目（2021YFC2701902）
引用本文：袁淑娴，林一凡，赵艺璇，等. 黄体生成素/促卵泡生成素对快进展型中枢性性早熟的预测价值研究［J］. 中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0885.［www.chinagp.net］
YUAN S X，LIN Y F，ZHAO Y X，et al. Diagnostic value of LH/FSH ratio in rapidly progressing central precocious puberty girls［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

difficult to distinguish it from SP-CPP in early clinical stage, mainly relying on the progress of adolescent development and bone age during follow-up. At present, there is a lack of effective laboratory indicators to predict RP-CPP. **Objective** To investigate the relationship between luteinizing hormone (LH) /follicle-stimulating hormone (FSH) ratio and pubertal development. **Methods** CPP girls aged 4-10 years old (*n*=380) admitted to the Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from January 2020 to May 2022 were regression selected and divided into RP-CPP group (*n*=130) and SP-CPP group (*n*=250 cases) according to indicators such as puberal development process. Clinical characteristics of the two groups were compared and analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of RP-CPP was performed, and ROC curve of LH/FSH ratio on the predictive value of RP-CPP was drawn. **Results** The height, weight, BMI, IGF-1, difference between bone age and actual age, bilateral ovarian volume, LH base value, estradiol level, LH base value /FSH base value, and LH peak /FSH peak value of girls in RP-CPP group were all higher than those in SP-CPP group, with statistical significance (P<0.05). Regression analysis showed that CPP patients progressed to RP-CPP related serological indexes when LH base value and LH peak /FSH peak were detected. LH base /FSH base value and LH peak /FSH peak were positively correlated with height, IGF-1, LH base value, estradiol level, LH peak, ovarian volume and bone age (P<0.05). ROC curve showed that the LH base /FSH base value and LH peak /FSH peak value were more sensitive and specific than other indexes to the predictive value of RP-CPP. When the LH base /FSH base value was 0.63, the Yoden index reached a maximum of 0.258 (sensitivity 43.1%, specificity 82.7%, AUC=0.644). When the LH peak /FSH peak was 1.39, the maximum Jorden index was 0.276 (sensitivity 74.6%, specificity 53.0%, AUC=0.655). The combined prediction model is better than the single index prediction model (AUC=0.668). The basal gonadotropin levels of children without clinical intervention were analyzed after 6 months of follow-up. It was found that the height increase, ΔLH, ΔFSH, bone age increase and ovarian volume increase in RP-CPP group were significantly higher than those in SP-CPP group after 6 months of follow-up, and the difference was statistically significant (P < 0.05). **Conclusion** LH base /FSH base value and LH peak /FSH peak are early predictors of RP-CPP. When LH/FSH base value ≥ 0.63 or LH peak/FSH peak ≥ 1.39, the possibility of RP-CPP should be considered, and the combined predictive value of the two indicators is better than that of a single indicator. It can be used as an auxiliary reference index for clinical application of gonadotropin-releasing hormone analogue therapy.

【Key words】 Central precocious puberty; Follicle-stimulating hormone; Luteinizing hormone; Adolescent development; Girls; Case-control study

近年来性早熟患病率迅速增加[1]，发病率为1/5 000~1/10 000，以女童多见[2]。性早熟中以中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）最常见。CPP由下丘脑-垂体-性腺轴（hypothalamic-pituitary-gonadal axis，HPGA）提前启动导致[3]，根据青春期进展速度分为快进展型中枢性性早熟（rapid progressive CPP，RP-CPP）和缓慢进展型中枢性性早熟（slowly progressive CPP，SP-CPP），其中RP-CPP可使患儿的骨骺提前闭合，生长时限缩短，严重损害患儿的生长潜能，导致成年后身材矮、初潮早及相应的心理问题，早期应用促性腺激素释放激素类似物（gonadotropin-releasing hormone analogue，GnRHa）可显著改善预后[4]。而SP-CPP青春期进展缓慢，终身高受损不显著，不需应用GnRHa治疗[5]。早期鉴别诊断有助于患儿的精准化治疗，但两者早期临床鉴别存在困难，目前主要依靠随访中青春期发育进程及骨龄进展情况进行判断，缺乏有效的实验室诊断指标。

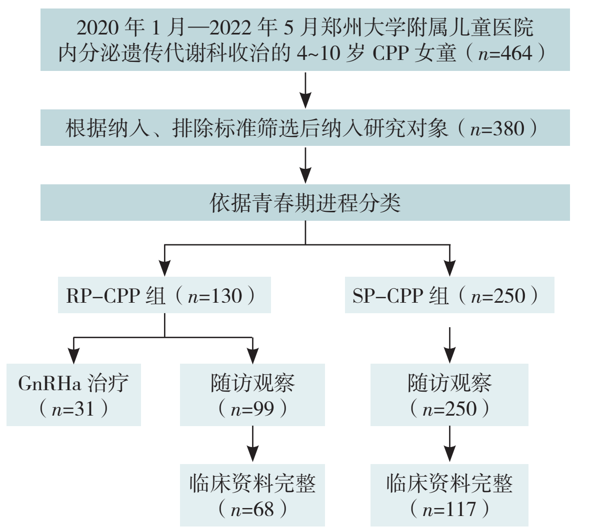
HPGA启动前卵泡刺激素（follicule-stimulating hormone，FSH）及黄体生成素（luteinizing hormone，LH）水平均较低，但以FSH为主，LH/FSH偏低；HPGA启动后LH及FSH水平均逐渐增高，以LH为主，LH/FSH呈上升趋势。因此促性腺激素释放激素（gonadotrophin releasing hormone，GnRH）兴奋试验后的LH峰值/FSH峰值被作为CPP诊断的重要指标[3]，但不同国家采用的截断值存在差异[6]。个别研究提示LH峰值/FSH峰值与青春期进程呈正相关[3]，但目前尚缺乏LH/FSH比值对RP-CPP诊断价值的研究。本研究探讨LH/FSH比值对于RP-CPP女童的诊断价值及临界点，协助临床医生选择是否应用GnRHa治疗进行临床干预。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2020年1月—2022年5月郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科收治的4~10岁CPP女童为研究对象（图1）。纳入标准为需同时符合以下3项：（1）均进行生化检测和GnRH兴奋试验，结果符合《中枢性性早熟诊断及治疗共识（2022）》中CPP的诊断标准[3]；（2）乳房发育：Tanner Ⅱ期或Ⅲ期；（3）接受临床随访6个月以上。排除标准为存在以下任意1项：（1）

明确为先天性肾上腺皮质增生症、McCuce-Albright 综合征、卵巢囊肿或肿瘤等继发性 CPP 者；（2）患有染色体异常、内分泌或其他系统慢性疾病者；（3）MRI 显示有异常征象者；（4）在其他医院确诊的患儿；（5）首次就诊后未接受随访者。



注：CPP= 中枢性性早熟，RP-CPP= 快进展型中枢性性早熟，SP-CPP= 缓慢进展型中枢性性早熟，GnRHa= 促性腺激素释放激素类似物。

图 1 入组患儿分组情况

Figure 1 Grouping of enrolled children

1.2 方法

本研究为单中心、回顾性病例对照研究，已获得郑州大学附属儿童医院医学伦理委员会批准（伦理批号：2023-K-136）。

1.2.1 资料收集：收集研究对象初诊时及随访 6 个月时的临床资料。

体格测量指标采用中国儿童生长图表进行解释。青春期发育分期由经过专业培训的内分泌科专科医生进行评估，患儿充分暴露胸部及外阴，依据 Tanner 分期标准图谱对乳腺及阴毛进行评定，分为 5 期。

研究对象均于晨起 9：00 前在郑州大学附属儿童医院采集血液样本，采用电化学发光法及相应配套试剂检测血清 LH、FSH、雌二醇（estradiol，E2）及胰岛素样生长因子 1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）；并于 6 个月时再次应用相同方法检测未治疗女童的基础 LH、FSH、E2 水平，并计算与首次就诊时促性腺激素检测的差值，记作 ΔLH、ΔFSH 及 ΔE2。

GnRH 兴奋试验，使用戈那瑞林注射液（马鞍山丰原制药有限公司生产）以 2.5 ~ 3.0 μg/kg（总量不超过 100.0 μg）静脉给药，在给药前（0 min）及给药后 30、60 和 90 min 时分别采血，检测 LH 和 FSH。

由 1 名儿科内分泌科医生和 1 名放射科医生共同评估骨龄，采用 G-P 图谱评定。彩超检查由彩超室固定 2 名医生评估性腺大小。

1.2.2 将 CPP 女童分为 RP-CPP 组和 SP-CPP 组，比较两组女童临床特征。RP-CPP 组符合下列标准中的 2 条及以上。（1）青春期进展：乳房发育分期每期过渡时间为 <6 个月；（2）生长速度加速，超过线性生长加快程度；（3）骨骼成熟加速，骨龄超过生活年龄 1 岁或 1 岁以上；（4）盆腔 B 超显示子宫、卵巢容积明显增大；（5）预计成人终身高低于遗传靶身高低限值或连续测量结果呈下降趋势。不符合上述标准者纳入 SP-CPP 组。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示。不符合正态分布计量资料以［M（P_{25}，P_{75}）］表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用单因素及多因素 Logistic 回归分析探讨 RP-CPP 的影响因素；相关性分析采用 Spearman 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征（ROC）曲线，计算 ROC 曲线下面积（AUC）和约登指数，确定 LH/FSH 比值诊断 RP-CPP 的截断值，并计算其特异度及灵敏度。

2 结果

2.1 研究对象临床特征

参考纳、排标准，本研究共纳入 CPP 女童 380 例，其中 RP-CPP 组 130 例，SP-CPP 组 250 例。对 RP-CPP 组及 SP-CPP 组间的临床资料进行比较，其中年龄、FSH 基础值及 FSH 峰值比较，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），身高、体质量、BMI、IGF-1、LH 基础值、E2 基础值、LH 基础值 /FSH 基础值、LH 峰值、LH 峰值 /FSH 峰值、骨龄与实际年龄差值及双侧卵巢体积比较差异均有统计学意义（$P<0.05$，表 1）；并将两组间乳房 Tanner 分期（Ⅱ期 / Ⅲ期）进行比较，发现两组间 Tanner 分期比较（151/99 与 66/64），差异无统计学意义（χ^2=3.238，P=0.072）。

2.2 RP-CPP 影响因素的单因素和多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 RP-CPP 为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以对预测 RP-CPP 可能存在意义的血清学变量［IGF-1（赋值：实测值）、LH 基础值（赋值：实测值）、FSH 基础值（赋值：实测值）、雌二醇水平（赋值：实测值）、LH 基础值 /FSH 基础值（赋值：实测值）、LH 峰值（赋值：实测值）、FSH 峰值（赋值：实测值）、LH 峰值 /FSH 峰值（赋值：实测值）］为自变量，进行单因素 Logistic 回归分析，结果显示，LH 基础值、E2、LH 基础值 /FSH 基础值、LH 峰值 /FSH 峰

值是 CPP 患者进展为 RP-CPP 的影响因素（P<0.05），见表 2。

表 1 RP-CPP 组及 SP-CPP 组女童临床特征的比较［M（P_{25}，P_{75}）］
Table 1 Comparison of clinical characteristics of girls in RP-CPP group and SP-CPP group

指标	RP-CPP 组（n=130）	SP-CPP 组（n=250）	Z 值	P 值
年龄（岁）	8.00（7.74，9.00）	8.00（7.50，8.69）	-1.303	0.193
身高（cm）	137.35（131.68，141.83）	132.80（128.28，136.60）	-5.499	<0.001
体质量（kg）	32.25（27.83，38.00）	29.60（25.85，33.60）	-4.888	<0.001
BMI（kg/m²）	17.37（15.66，19.67）	16.55（15.25，18.17）	-3.016	0.003
IGF-1（ng/mL）	305.10（246.54，359.04）	271.61（230.16，321.63）	-3.510	<0.001
LH 基础值（U/L）	1.28（0.36，4.31）	0.59（0.30，1.93）	-3.679	<0.001
FSH 基础值（U/L）	3.13（1.86，5.24）	2.58（1.92，4.03）	-1.262	0.207
E2（pg/mL）	14.38（5.00，31.22）	7.68（5.00，18.57）	-3.721	<0.001
LH 基础值 /FSH 基础值	0.49（0.20，0.90）	0.24（0.13，0.35）	-4.629	<0.001
LH 峰值（U/L）	20.35（12.57，30.55）	14.09（9.25，24.03）	-3.239	0.001
FSH 峰值（U/L）	10.81（8.30，14.79）	11.72（9.15，14.33）	-1.158	0.247
LH 峰值 /FSH 峰值	1.88（1.37，2.60）	1.32（0.87，2.03）	-5.005	<0.001
骨龄－实际年龄（岁）	2.10（1.60，2.95）	1.15（0.50，2.00）	-7.820	<0.001
宫体长径（mm）	37.40（35.83，40.20）	26.10（23.00，28.60）	-11.335	<0.001
宫颈长径（mm）	25.90（21.50，29.70）	19.00（16.40，19.00）	-7.336	<0.001
左侧卵巢容积（mL）	3.00（2.40，3.68）	1.97（1.57，2.52）	-9.814	<0.001
右侧卵巢容积（mL）	2.98（2.35，3.73）	2.05（1.58，2.69）	-8.376	<0.001

注：IGF-1= 胰岛素样生长因子 1，LH= 黄体生成素，FSH= 卵泡刺激素，E2= 雌二醇。

以是否发生 RP-CPP 为因变量（赋值：是 =1，否 =0），将单因素 Logistic 回归分析中有统计学意义的变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，LH 基础值［OR=0.882，95%CI（0.686~0.986），P=0.035］及 LH 峰值 /FSH 峰值［OR=0.492，95%CI（0.336~0.723），P<0.001］是 CPP 患者进展为 RP-CPP 的影响因素，见表 2。

2.3 不同组别间基础促性腺激素及 GnRH 兴奋试验后促性腺激素峰值间的相关性

将患儿的 LH 基础值 /FSH 基础值与其他生物学及影像学特征进行相关性分析，发现 LH 基础值 /FSH 基础值与就诊年龄、身高、体质量、IGF-1、LH 基础值、FSH 基础值、雌二醇水平、LH 峰值、LH 峰值 /FSH 峰值、左侧卵巢容积及骨龄－实际年龄呈正相关（P<0.05）。将患儿的 LH 峰值 /FSH 峰值与其他生物学及影像学特征进行相关性分析，发现 LH 峰值 /FSH 峰值与身高、IGF-1、LH 基础值、LH 基础值 /FSH 基础值、雌二醇水平、LH 峰值、卵巢容积及骨龄呈正相关（P<0.05），见表 3。

表 2 CPP 患者进展为 RP-CPP 的血清学指标的单因素 Logistic 回归分析
Table 2 Univariate Logistic regression analysis of serological measures of progression to RP-CPP

观察指标	β	SE	Wald χ^2 值	OR（95%CI）	P 值
IGF-1（ng/mL）	0.003	0.002	3.675	1.003（1.000~1.006）	0.055
LH 基础值（U/L）	0.409	0.164	6.187	1.506（1.091~2.078）	0.013
FSH 基础值（U/L）	-0.219	0.126	3.025	0.803（0.628~1.028）	0.082
E2（pg/mL）	0.019	0.008	5.890	1.020（1.004~1.036）	0.015
LH 基础值 /FSH 基础值	-1.053	0.510	4.258	0.349（0.128~0.949）	0.039
LH 峰值（U/L）	-0.053	0.025	4.398	0.949（0.903~0.997）	0.036
FSH 峰值（U/L）	0.082	0.045	3.285	1.086（0.993~1.187）	0.070
LH 峰值 /FSH 峰值	1.094	0.338	10.467	2.986（1.539~5.793）	0.001

表 3 CPP 女童促性腺激素水平与生物学和影像学指标相关性分析
Table 3 Correlation analysis between gonadotropin levels and biological and imaging indexes in CPP girls

指标	LH 基础值 /FSH 基础值		LH 峰值 /FSH 峰值	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
年龄（岁）	0.255	<0.001	0.179	<0.001
身高（cm）	0.305	<0.001	0.214	<0.001
体质量（kg）	0.287	<0.001	0.130	0.011
BMI（kg/m²）	0.195	<0.001	0.041	0.429
IGF-1（ng/mL）	0.249	<0.001	0.363	<0.001
LH 基础值（U/L）	0.911	<0.001	0.302	<0.001
FSH 基础值（U/L）	0.433	<0.001	0.149	0.004
E2（pg/mL）	0.230	<0.001	0.319	<0.001
LH 峰值（U/L）	0.215	<0.001	0.217	<0.001
FSH 峰值（U/L）	-0.073	0.157	0.764	<0.001
LH 峰值 /FSH 峰值	0.319	<0.001	-0.047	0.358
左侧卵巢（mL）	0.214	<0.001	0.235	<0.001
右侧卵巢（mL）	0.159	0.002	0.204	<0.001
骨龄－实际年龄（岁）	0.235	<0.001	0.167	0.001

2.4 ROC 曲线

采用精确 Logistic 回归模型，构建 ROC 曲线。从 ROC 曲线中确定促性腺激素预测 RP-CPP 的最佳截断值。结果显示 LH 基础值 /FSH 基础值为 0.63 时，约登指数最大 0.258，灵敏度为 43.1%，特异度为 82.7%（AUC=0.644）；LH 峰值 /FSH 峰值为 1.39 时，约登指数最大为 0.276，灵敏度为 74.6%，特异度 53.0%（AUC=0.655）；二者联合的预测模型优于单一指标预测模型（AUC=0.668），见图 2 及表 4。

2.5 治疗及随访

结合患儿身高、骨龄及家属意愿等因素，31例（31/130，23.85%）RP-CPP女童应用GnRHa治疗，99例RP-CPP组女童及250例SP-CPP女童仅单纯随访，未进行特殊干预。所有患儿进行体格测量及实验室检查，部分患儿（RP-CPP 68例，SP-CPP 117例）同时进行了骨龄及性腺彩超检查。

对未临床干预患儿进行随访，随访6个月时发现RP-CPP组的身高增长、ΔLH及ΔFSH、骨龄进展及卵巢体积变化均高于SP-CPP组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表5。

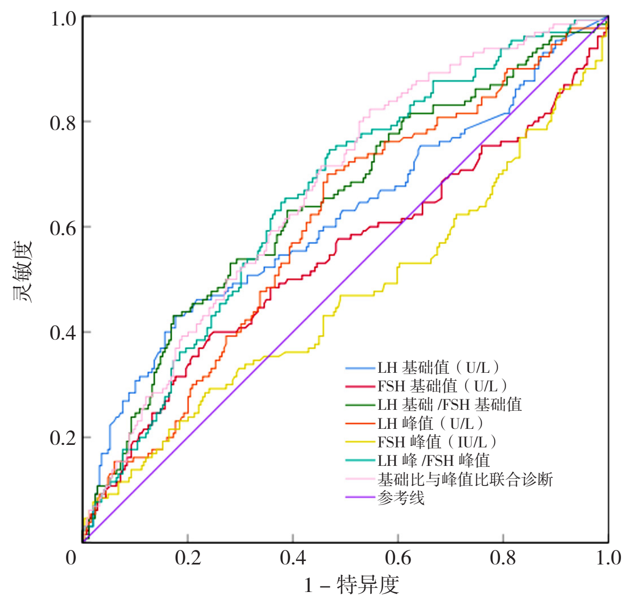


图2 促性腺激素水平预测RP-CPP女童的ROC曲线图

Figure 2 ROC curves of predictive value of gonadotropin levels for RP-CPP girls

表5 RP-CPP组及SP-CPP组女童随访6个月时促性腺激素的比较[M（P_{25}，P_{75}）]

Table 5 Comparison of gonadotropins after 6 months of follow-up for girls in the RP-CPP and SP-CPP group

指标	RP-CPP组（n=68）	SP-CPP组（n=117）	Z值	P值
身高增长（cm）	3.30（3.10，5.18）	2.00（1.70，2.60）	-8.829	<0.001
ΔLH（IU/L）	1.00（0.37，1.98）	0.65（0.20，1.64）	-2.431	0.015
ΔFSH（IU/L）	1.08（0.56，1.63）	1.39（0.70，2.25）	-2.054	0.040
ΔE2（pg/mL）	3.64（0.84，8.12）	2.24（0.00，6.55）	-1.884	0.060
骨龄增长（岁）	1.52（1.22，1.73）	0.52（0.32，0.98）	-10.850	<0.001
卵巢体积增长(mL)	1.10（0.08，1.54）	0.24（0.06，0.47）	-3.961	<0.001

3 讨论

本研究共纳入380例CPP女童，通过对初诊及随访6个月时的数据分析，发现RP-CPP组女童的体征发育、骨龄进展及性激素水平均高于SP-CPP组，提示RP-CPP组青春期进展迅速。由于RP-CPP与SP-CPP的治疗方法和结局不同，如何进行早期鉴别尤为重要。目前RP-CPP国内外尚无一致的诊断标准，需要进行至少3～6个月的随访，易影响患儿的早期诊断，延误治疗[7]。因此寻求简易的血清学指标进行RP-CPP的早期识别具有重要意义。

既往有众多学者试图探讨RP-CPP的适宜标志物对该病的早期鉴别价值。YUPING等[8]对30例RP-CPP患儿进行相关研究发现，基础LH及IGF-1与女童青春期进程呈正相关。CALCATERRA等[4]通过对177例性早熟女童的回顾性分析发现，基础LH≥0.2 U/L，E2水平≥50 pmol/L，子宫纵径≥3.5 cm，子宫横径≥1.5 cm，子宫内膜回声和卵巢容积≥2 cm^3 与RP-CPP相关。国内文献也有关于LH峰值及IGF-1对于RP-CPP的诊断价值的报道[9]，但目前缺乏LH/FSH基础值以及其与LH峰值/FSH峰值联合预测的研究。

女孩HPGA在生后存在2次激活过程：第一阶段为小青春期，通常为生后2岁以内，是由于胎盘性激素水平的下降，导致GnRH反馈性增加。此后，HPGA处于一种相对静止的状态，直至青春期启动，呈现二次激活[10]，GnRH脉冲式释放调控垂体前叶分泌FSH及LH，LH水平逐渐增高[11-12]。通过分析LH和FSH之间的动态关系，即LH/FSH比值，可在一定程度上反映HPGA功能。基础LH/FSH比值升高已被用于多囊卵巢综合征妇女和性发育异常儿童的诊断中[13-14]，包括OPP的诊断[15-16]，因此探讨适宜的LH/FSH比值截断值，对辅助RP-CPP临床诊疗有积极意义。本研究探讨

表4 促性腺激素水平对RP-CPP女童的预测价值

Table 4 Predictive value of gonadotropin levels for RP-CPP girls

指标	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	AUC	95%CI	P值
LH基础值（U/L）	2.69	43.1%	82.3%	0.254	0.615	0.552~0.678	<0.001
FSH基础值（U/L）	4.03	40.0%	75.1%	0.151	0.539	0.474~0.605	0.207
LH基础值/FSH基础值	0.63	43.1%	82.7%	0.258	0.644	0.584~0.703	<0.001
LH峰值（U/L）	14.62	70.0%	53.4%	0.234	0.600	0.540~0.659	0.001
FSH峰值（U/L）	24.26	7.7%	98.0%	0.057	0.463	0.389~0.527	0.237
LH峰值/FSH峰值	1.39	74.6%	53.0%	0.276	0.655	0.599~0.712	<0.001
基础比与峰值比联合		82.3%	45.4%	0.277	0.668	0.612~0.724	<0.001

了 LH/FSH 基础值对 RP-CPP 的预测价值，并借鉴既往研究结果，将 IGF-1、基础 LH、雌二醇水平、LH 峰值、LH 峰值 /FSH 峰值及性腺大小等进行单因素相关性分析，发现 LH/FSH 基础值≥ 0.63 提示 RP-CPP 可能性大（AUC=0.644）。

国内外在 CPP 诊断中均以 LH 峰值 /FSH 峰值作为重要的参考指标[17]。当 GnRH 兴奋试验后 LH 峰值≥ 5 U/L 时，同时满足 LH 峰值 /FSH 峰值达到以下截断值时，可考虑诊断 CPP：国内专家共识定义为≥ 0.6[3]，而大部分欧洲国家[6]≥ 1.0，可见 GnRH 兴奋试验后的 LH 峰值 /FSH 峰值诊断 CPP 的截断值存在很大差异，考虑可能与人群选取不同或出于对 GnRHa 干预治疗的考量不同有关。此现象进一步提示 LH 峰值 /FSH 峰值与青春期进程呈现正相关，但截至目前预测 RP-CPP 的 LH 峰 /FSH 峰截断值尚无相关报道。本研究通过单因素及多因素回归分析均发现 LH 峰值 /FSH 峰值与 RP-CPP 关系密切，当 LH 峰值 /FSH 峰值≥ 1.39 时需考虑 RP-CPP 可能（AUC=0.655），并且 LH 峰值 /FSH 峰值与 LH/FSH 基础值联合诊断时，诊断价值更高，曲线下面积大于单一指标诊断（AUC=0.668）。

本研究尚存在局限性：本研究仅纳入女孩作为研究对象；本研究的设计是回顾性单中心研究，样本例数少，缺乏干预后终身高对比等数据。下一步研究拟纳入男孩为研究对象，并开展多中心研究以扩大样本量。

综上所述，LH/FSH 比值对 RP-CPP 具有一定的诊断价值，当 LH 基础值 /FSH 基础值为 0.63 或 LH 峰值 /FSH 峰值为 1.39 时，提示 RP-CPP 可能性大。并且 LH 基础值 /FSH 基础值与 LH 峰值 /FSH 峰值联合诊断时对 RP-CPP 的诊断价值较好，具有高灵敏度和准确性，可能是诊断儿童 RP-CPP 的辅助监测指标，值得临床推广和应用。如果临床上有些患者因步骤繁琐、耗时长、采血量大等原因不愿进行 GnRH 激发实验时，也可通过 LH 基础值 /FSH 基础值初步评估青春期进展速度，为 RP-CPP 的早期干预提供辅助参考依据。

作者贡献：袁淑娴提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；林一凡、赵艺璇进行数据的收集与整理，统计学处理及图、表的绘制与展示；魏怡、鲁帅进行论文的修订；卫海燕负责研究的构思与设计，文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

袁淑娴：http://orcid.org/0009-0008-4804-7621

参考文献

[1] FU D X，LI T，ZHANG Y X，et al. Analysis of the incidence and risk factors of precocious puberty in girls during the COVID-19 pandemic［J］. Int J Endocrinol，2022，2022：9229153. DOI：10.1155/2022/9229153.

[2] CHEUICHE A V，DA SILVEIRA L G，DE PAULA L C P，et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation：an updated review［J］. Eur J Pediatr，2021，180（10）：3073-3087. DOI：10.1007/s00431-021-04022-1.

[3] SUBSPECIALTY GROUP OF ENDOCRINOLOGIC H A M D，CHINESE JOURNAL OF PEDIATRICS E B. Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty（2022）［J］. Zhonghua Er Ke Za Zhi，2023，61（1）：16-22. DOI：10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.

[4] CALCATERRA V，KLERSY C，VINCI F，et al. Rapid progressive central precocious puberty：diagnostic and predictive value of basal sex hormone levels and pelvic ultrasound［J］. J Pediatr Endocrinol Metab，2020，33（6）：785-791. DOI：10.1515/jpem-2019-0577.

[5] KRISHNA K B，FUQUA J S，ROGOL A D，et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children：update by an international consortium［J］. Horm Res Paediatr，2019，91（6）：357-372. DOI：10.1159/000501336.

[6] LATRONICO A C，BRITO V N，CAREL J C. Causes，diagnosis，and treatment of central precocious puberty［J］. Lancet Diabetes Endocrinol，2016，4（3）：265-274. DOI：10.1016/S2213-8587（15）00380-0.

[7] VALVERDE M E，MONTERO A V，ESPÍ A G，et al. Central or peripheral precocious puberty：diagnostic difficulties［J］. Indian Pediatr，2016，53（10）：920-922. DOI：10.1007/s13312-016-0961-6.

[8] LIU Y P，CHENG Y Y，SUN M，et al. Analysis of serum insulin-like growth factor-1，fibroblast growth factor 23，and Klotho levels in girls with rapidly progressive central precocious puberty［J］. Eur J Pediatr，2023，182（11）：5007-5013. DOI：10.1007/s00431-023-05174-y.

[9] 华晓星，江莲英 . 血清黄体生成素、胰岛素样生长因子 -1、硫酸脱氢表雄酮在女童快速进展型中枢性性早熟早期评估中的应用价值［J］. 吉林医学，2022，43（4）：949-951. DOI：10.3969/j.issn.1004-0412.2022.04.030.

[10] WOOD C L，LANE L C，CHEETHAM T. Puberty：normal physiology（brief overview）［J］. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab，2019，33（3）：101265. DOI：10.1016/j.beem.2019.03.001.

[11] YÜCE Ö，SEVINÇ D. Ultrasonographic assessment of pubertal breast development in obese children：compliance with the clinic［J］. J Pediatr Endocrinol Metab，2018，31（2）：137-141. DOI：10.1515/jpem-2017-0243.

[12] DENIS J，DANGOULOFF-ROS V，PINTO G，et al. Arterial spin labeling and central precocious puberty［J］. Clin Neuroradiol，2020，30（1）：137-144. DOI：10.1007/s00062-018-0738-5.

[13] SAADIA Z. Follicle stimulating hormone（LH：FSH） ratio in polycystic ovary syndrome（PCOS） - obese vs. non- obese women［J］. Med Arch，2020，74（4）：289-293. DOI：10.5455/medarh.2020.74.289-293.

[14] LJUBICIC M L，JOHANNSEN T H，FISCHER M B，et al. Serum LH/FSH ratios in 87 infants with differences of sex

development［J］. Endocr Connect，2023，12（3）：e220275. DOI：10.1530/EC-22-0275.

［15］CHOTIPAKORNKUL N，ONSOI W，NUMSRISKULRAT N，et al. The utilization of basal luteinizing hormone in combination with the basal luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone ratio as a diagnostic tool for central precocious puberty in girls［J］. Ann Pediatr Endocrinol Metab，2023，28（2）：138-143. DOI：10.6065/apem.2346072.036.

［16］SHIM Y S，AN S H，LEE H J，et al. Random urinary gonadotropins as a useful initial test for girls with central precocious puberty［J］. Endocr J，2019，66（10）：891-903. DOI：10.1507/endocrj.EJ19-0071.

［17］FAIENZA M F，URBANO F，MOSCOGIURI L A，et al. Genetic，epigenetic and enviromental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty［J］. Front Endocrinol，2022，13：1019468. DOI：10.3389/fendo.2022.1019468.

（收稿日期：2024-01-20；修回日期：2024-04-16）

（本文编辑：赵跃翠）